



NATIONAL DE  
LA PROPRIETE  
INDUSTRIELLE

REC'D 26 AUG 2003

WIPO

PCT

PCT/EP 03/01703

16 JUIL. 2003

Rec'd PCT/PTO 10 DEC 2004

10/517716

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 06 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

#### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIETE  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

BEST AVAILABLE COPY

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /190600

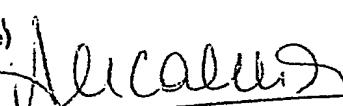
REMISE DES PIÈGES DATE 11 JUIN 2002 LIEU 75 INPI PARIS B N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		0207177 11 JUIN 2002 CABINET PLASSERAUD 84, rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 09	
Vos références pour ce dossier (facultatif) VB/LV/CB - BFF020058			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>			
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>			
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>			
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date / / /
		N°	Date / / /
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		N°	Date / / /
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)			
PROCEDE DE PREPARATION DE 1,3,5-TRIAMINOBENZENE ET SON HYDROLYSE EN PHLOROGLUCINOL DE HAUTE PURETE.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date / / / N° Pays ou organisation Date / / / N° Pays ou organisation Date / / / N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		SERANALIS	
Prénoms			
Forme juridique		Société à responsabilité limitée (SARL)	
N° SIREN		. . . . .	
Code APE-NAF		. . .	
Adresse	Rue	4, rue Gabriel Plançon	
	Code postal et ville	25000	BESANCON
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2**

REMISE DES PIÈCES	ININ 2002	Réserve à l'INPI
DATE	75 INPI PARIS B	
LIEU	0207177	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		

DB 540 W /190500

<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom		VERCAEMER	
Prénom		Laurence	
Cabinet ou Société		CABINET PLASSERAUD	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		CPI n° 00-0410	
Adresse	Rue	84, rue d'Amsterdam	
	Code postal et ville	75009	PARIS
N° de téléphone (facultatif)		01.44.63.41.11	
N° de télécopie (facultatif)		01.42.80.01.59	
Adresse électronique (facultatif)		info@plass.com	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		<b>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</b>	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques</b>	
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention ( <i>joindre un avis de non-imposition</i> ) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt ( <i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i> ):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  M. MARTIN	
Laurence VERCAEMER (CPI n° 00-0410)			

PROCEDE DE PREPARATION DE 1,3,5-TRIAMINOBENZENE ET SON  
HYDROLYSE EN PHLOROGLUCINOL DE HAUTE PURETE.

La présente invention concerne un procédé de  
5 préparation du 1,3,5-triaminobenzene et son hydrolyse puis  
purification en phloroglucinol de haute pureté.

Le phloroglucinol est un composé connu aussi bien du  
teinturier que du pharmacien. On s'intéressa en premier  
lieu au phloroglucinol pour son utilisation en teinture  
10 pour papiers ou textiles. Ce n'est que plus tard que les  
pharmacien lui découvrirent des propriétés  
antispasmodiques musculotropes. Il est cependant clair  
que les exigences de pureté sont beaucoup plus élevées  
lorsque le phloroglucinol est utilisé en tant  
15 qu'antispasmodique qu'en tant qu'agent de teinture.

La littérature décrit d'une façon extensive la  
préparation du phloroglucinol par l'hydrolyse du 1,3,5-  
triaminobenzene en présence d'acide chlorhydrique  
concentré. Le 1,3,5-triaminobenzène représente donc un  
20 intermédiaire très utilisé dans la préparation du  
phloroglucinol.

En ce qui concerne la préparation du 1,3,5-  
triaminobenzène, un nombre important de voies de synthèses  
ont déjà été proposées.

25 Parmi les voies de synthèses déjà proposées, on peut  
citer le brevet US 4,380,670. Ce brevet décrit la  
préparation de 1,3,5-triaminobenzène à partir du 3,5-  
diaminochlorobenzène en présence d'ammoniaque et de sels  
ou d'oxydes de cuivre à divers degrés d'oxydation à une  
30 température comprise entre 150 et 250°C. Ce brevet précise  
en outre en colonne 1, lignes 38 à 42 que la préparation

du 1,3,5-triaminobenzène par amination directe du 1,3,5-trichlorobenzène n'est pas possible. Les auteurs du brevet indiquent clairement que la réaction d'amination désirée n'a pas lieu.

5 Une autre voie de synthèse possible du 1,3,5-triaminobenzène est décrite par H.T. Clarke et W.W. Hartman dans l'article intitulé "Phloroglucinol", *Organic synthesis*, vol. 45. Dans cet article, le 1,3,5-triaminobenzène est obtenu en partant de l'acide 2,4,6-10 trinitrobenzoïque dans l'acide chlorhydrique concentré en présence d'étain. Toutefois la synthèse de l'acide trinitrobenzoïque est relativement longue et délicate, nécessitant la préparation du trinitrotoluène (TNT) qui est explosif. En outre, la préparation du 1,3,5-15 triaminobenzène en partant de l'acide trinitrobenzoïque engendre des difficultés de purification. En effet, après hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène, il est particulièrement difficile de purifier le phloroglucinol obtenu. En conséquence de quoi, un phloroglucinol de haute 20 pureté, répondant aux exigences pharmaceutiques, ne peut pas être obtenu par cette voie.

En ce qui concerne plus précisément l'étape ultérieure d'hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène pour obtenir le phloroglucinol, on peut citer le brevet 25 US 4,115,451. Ce brevet préconise une hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène dans un excès d'acide chlorhydrique concentré à une température comprise entre 100 et 200°C pour aboutir au phloroglucinol. Cette étape d'hydrolyse est suivie d'une étape d'extraction avec un ester acétique. La phase extraite contenant le phloroglucinol 30 cristallise après refroidissement. Après filtration, le

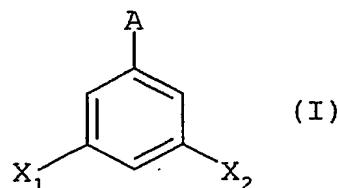
phloroglucinol est recristallisé dans de l'eau contenant du charbon actif.

Nonobstant toute cette littérature sur la synthèse du 1,3,5-triaminobenzène et sur l'hydrolyse en 5 phloroglucinol, la préparation d'un phloroglucinol de haute pureté pose encore de nombreux problèmes aux industriels du domaine pharmaceutique. Les exigences de pureté imposées par la pharmacopée requièrent une méthode de synthèse qui livre un phloroglucinol conforme aux 10 critères de pureté pharmaceutique.

D'autre part, l'amélioration des voies de synthèse, en particulier le prix de revient des matières premières et la réduction du nombre des étapes de synthèse, ont des répercussions favorables sur les coûts de fabrication d'un 15 principe actif pharmaceutique.

C'est en travaillant en ce sens que les inventeurs ont réussi à mettre au point un procédé de préparation de 1,3,5-triaminobenzène puis de son hydrolyse en phloroglucinol qui est original, efficace et moins 20 coûteux. Ce procédé permet en outre d'obtenir un phloroglucinol de haute pureté tout à fait conforme aux exigences pharmaceutiques.

D'une manière générale, l'invention a pour objet un procédé de préparation de 1,3,5-triaminobenzène, 25 comprenant une étape a) d'amination d'un composé de formule (I) :



dans lequel :

A représente un atome d'halogène ou un groupe NH<sub>2</sub>,

$X_1$  et  $X_2$ , qui sont identiques ou différents, représentent chacun un atome d'halogène,

ladite étape d'amination étant conduite en présence d'ammoniaque et d'un catalyseur choisi dans le groupe 5 constitué par les sels de cuivre, les oxydes cuivreux et cuivreux et leurs mélanges, à une température allant de 150 °C à 250 °C et à une pression supérieure à 35 bars.

Il est à noter que le procédé selon l'invention est totalement original par rapport à l'art antérieur présenté 10 ci-dessus.

En effet, comme il a été décrit plus haut, les inventeurs sont allés à l'encontre d'un préjugé technique du brevet US 4,380,670 et l'ont vaincu. Les inventeurs ont découvert contre toute attente que qu'il est possible de 15 réaliser l'amination du composé de formule (I), c'est-à-dire notamment du 1,3,5-trichlorobenzène ou de la 3,5-dichloroaniline, et d'obtenir le 1,3,5-triaminobenzène de façon quantitative, en une seule étape et à partir de composés stables et disponibles dans le commerce.

20 Dans la formule (I), A représente un groupe  $\text{NH}_2$  ou un atome d'halogène, c'est-à-dire le brome, le chlore, le fluor ou encore l'iode. De préférence, A représente un groupe  $\text{NH}_2$ , le brome ou le chlore et plus préférentiellement le chlore.

25  $X_1$  et  $X_2$  sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent un atome d'halogène, c'est-à-dire, comme indiqué ci-dessus, le brome, le chlore, le fluor ou encore l'iode, de préférence le chlore ou le brome.

30 D'une manière avantageuse,  $X_1$  et  $X_2$  sont identiques et représentent chacun un atome de brome ou de chlore, de préférence un atome de chlore.

Les composés (I) préférés sont le 1,3,5-trichlorobenzène, la 3,5-dichloroaniline, le 1,3,5-tribromobenzène ou la 3,5-dibromoaniline.

En ce qui concerne le catalyseur, celui-ci est de 5 préférence choisi dans le groupe constitué par les sels halogénés de cuivre, encore appelés halogénures de cuivre, et de plus préférentiellement parmi le bromure de cuivre, le chlorure de cuivre, l'iodure de cuivre et leurs mélanges.

10 Ce catalyseur est de préférence utilisé dans des quantités allant de 1% à 5%, ce pourcentage exprimant le poids total de catalyseur sur le poids total de réactif.

Par ailleurs, cette étape a) est conduite en présence 15 d'une solution d'ammoniaque dont la concentration est de préférence comprise entre 20 et 30%, et plus préférentiellement dont la concentration est égale à 28%.

Dans le procédé selon l'invention, cette solution 20 d'ammoniaque est utilisée dans une quantité allant de préférence 70% à 95% en poids sur le poids total des réactifs.

Le procédé selon l'invention peut également comprendre une étape supplémentaire d'hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène en phloroglucinol ainsi que des étapes éventuelles de purification de ce dernier.

25 Le procédé selon l'invention fournit d'ailleurs un 1,3,5-triaminobenzène particulièrement approprié pour une utilisation pour la préparation de phloroglucinol par hydrolyse.

Cette hydrolyse peut ainsi être réalisée de la façon 30 suivante :

b) hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène obtenu à l'étape a) en présence d'acide chlorhydrique à une

température supérieure à 90°C, et de préférence comprise entre 100 et 120°C, pendant une durée de 6 à 24h pour obtenir un hydrolysat contenant du phloroglucinol,

---

5       c) éventuellement filtration à température ambiante  
          de l'hydrolysat obtenu à l'étape b),  
      d) extraction du phloroglucinol de l'hydrolysat  
          obtenu à l'étape b) ou du filtrat obtenu à l'étape  
          c) par de l'éther éthylique.

10      Dans cette étape d'hydrolyse, l'acide chlorhydrique peut notamment être à une concentration comprise entre 20 et 40%, de préférence une concentration de 37% et dans des quantités allant de 10% à 15% en poids sur le poids total de réactif.

15      Il est possible d'emprunter plusieurs voies pour la purification du phloroglucinol.

      Une de ces voies comprend l'étape suivante :

20       e1) recristallisation du phloroglucinol obtenu à l'étape d) dans de l'eau contenant du charbon actif pour obtenir un phloroglucinol de haute pureté.

      Une autre voie comprend la succession des étapes suivantes :

25       e2) concentration de l'hydrolysat obtenu à l'étape b)  
          ou de la solution de phloroglucinol obtenue à l'étape d) jusqu'à précipitation du phloroglucinol,  
      f2) filtration du précipité obtenu à l'étape e2),  
      g2) recristallisation du phloroglucinol obtenu à l'étape f2) dans de l'eau contenant du charbon actif,

h2) reprise du phloroglucinol recristallisé obtenu à l'étape g2) dans de l'éther éthylique contenant du charbon actif pour obtenir une solution de phloroglucinol,

5 i2) évaporation de la solution de phloroglucinol obtenue à l'étape h2) pour obtenir un phloroglucinol de haute pureté.

Dans ces étapes de purification, aussi bien le charbon actif que les solvants sont utilisés dans des quantités 10 habituellement mises en œuvre par l'homme du métier.

Ce procédé de purification implique l'utilisation de l'éther et permet d'isoler un phloroglucinol répondant aux exigences de la pharmacopée puisqu'il présente entre autres propriétés une coloration inférieure ou égale à JB 15 5.

Des analyses du contrôle de la pureté ont été réalisées selon des méthodes décrite dans la présente demande de brevet. Selon ces analyses, le phloroglucinol obtenu selon le procédé de l'invention présente, au total, 20 moins de 0,5% d'impuretés, de préférence moins de 0,2% d'impuretés et plus préférentiellement encore moins de 0,1% d'impuretés en poids sur le poids total de phloroglucinol obtenu.

Les trois impuretés les plus caractéristiques et les 25 plus largement représentées dans ce type de préparation de phloroglucinol sont la 3,5-dichloroaniline, le phloroglucide et le résorcinol. Or, il a été mesuré que le phloroglucinol obtenu selon le procédé de l'invention en présente moins de 0,1%, et même moins de 0,05% en poids 30 sur le poids total de phloroglucinol obtenu.

De tels niveaux d'impuretés satisfont totalement les exigences requises par la pharmacopée française. En

conséquence de quoi, le phloroglucinol obtenu par le procédé selon l'invention est tout à fait indiqué pour la préparation d'un médicament, en particulier pour le traitement de troubles liés aux spasmes musculaires ou 5 pour le traitement de la douleur chez un mammifère.

#### METHODES UTILISEES POUR LES ANALYSES

##### A- IDENTIFICATION

10 Le phloroglucinol obtenu est contrôlé selon la monographie "Phloroglucinol" de la Pharmacopée Française, Xème édition, Juillet 1987.

Spectre infrarouge :  $3211\text{ cm}^{-1}$ ,  $1624\text{ cm}^{-1}$ ,  $1506\text{ cm}^{-1}$ ,  $1419,5\text{ cm}^{-1}$ ,  $1157,2\text{ cm}^{-1}$ ,  $1008,7\text{ cm}^{-1}$ ,  $813\text{ cm}^{-1}$ .

15 Spectre RMN  $^1\text{H}$  à 300 MHz dans DMSOd6 : 5,8 ppm, (s, 3H, C-H) et 9,1 ppm (s, 3H, O-H).

Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  à 300 MHz dans DMSOd6 : 95,9 (C-H); 159,6 (C-OH).

##### B- PURETE

Les impuretés recherchées sont principalement la 3,5-dichloroaniline, le phloroglucide issu de la dimérisation du phloroglucinol et le résorcinol.

La 3,5-dichloroaniline est présente dans le 25 phloroglucinol produit lorsque le procédé selon l'invention passe par l'étape a). La 3,5-dichloroaniline, puisque est en effet un des réactif de cette étape. En revanche, le phloroglucide et le résorcinol sont présents dans le phloroglucinol, quelles que soient ses étapes de 30 préparation.

En pratique, on utilise la chromatographie liquide haute performance pour rechercher ces impuretés. Les

méthodes qui peuvent être utilisées sont notamment les suivantes :

1- Identification et dosage de la 3,5-dichloroaniline

5

1.a- Chromatographie liquide haute performance comparative :

Préparation des solutions :

10 - Eluant Acétonitrile - eau (50v-50v) ;  
- Solution témoin ( $T_1$ ) : dissoudre 50,0 mg de 3,5-dichloroaniline de référence dans 100 ml d'alcool à 96% ;  
- Type de colonne à 250 nm avec un débit de 2 ml.mn<sup>-1</sup> ;  
15 - Solution témoin ( $T_2$ ) : diluer la solution témoin ( $T_1$ ) au 1/50ème dans l'eau ;  
- Solution essai (E) : dissoudre 100,0 mg de phloroglucinol à analyser dans 1 ml d'alcool à 96% complété à 10 ml avec de l'eau.

20

Technique :

Les techniques mises en œuvre peuvent varier légèrement selon le matériel utilisé. A titre d'exemple la technique peut être la suivante :

25

- dans un chromatographie convenablement équipé et réglé, injecter exactement 10  $\mu$ l de chacune des solutions témoin et essai.

30 - mesurer pour chacune des solutions, les aires des pics obtenus et leur temps de rétention. La 3,5-dichloroaniline présente un pic ayant un temps de rétention égal  $TR \approx 2,9$  min.

Calcul :

Soient :

A<sub>1</sub> : la valeur de l'aire du pic de 3,5-dichloroaniline obtenue pour la solution témoin (12);

A<sub>2</sub> : la valeur de l'aire du pic de 3,5-dichloroaniline obtenue pour la solution essai (E).

La teneur en % de 3,5-dichloroaniline sera donnée par l'expression :

$$t = (A_1/A_2) \times 0,1$$

Expression du résultat :

La teneur en 3,5-dichloroaniline contenue dans le phloroglucinol ne doit pas être supérieure à 0,1%.

2- Identification et dosage du phloroglucide

2.a- Chromatographie liquide haute performance comparative :

- colonne RP 18 Merck 125 x 4 ;
- 1 ml.mn<sup>-1</sup> - détection : 220 nm.

Préparation des solutions :

- Eluant : Acétonitrile - eau (5v-95v) ;
- Solution témoin (T<sub>1</sub>) : dissoudre 50,0 mg de phloroglucide de référence dans 100 ml d'alcool à 96% ;
- Solution témoin (T<sub>2</sub>) : diluer la solution témoin (T<sub>1</sub>) au 1/10ème dans l'alcool à 96% ;

- Solution essai ( $T_3$ ) : dissoudre 100,0 g de phloroglucinol à analyser dans 100 ml d'alcool à 96% ;
- Solution témoin ( $T_4$ ) : diluer la solution d'essai ( $T_3$ ) au 1/100<sup>ème</sup> dans 100 ml d'alcool à 96% ;
- 5 - solution essai (E) : dissoudre 100,0 g de phloroglucinol à analyser dans 100 ml d'alcool à 96% complété à 10 ml avec de l'eau.

Technique :

10 Les techniques mises en œuvre peuvent varier légèrement selon le matériel utilisé. A titre d'exemple la technique peut être la suivante :

15 - dans un chromatographie convenablement équipé et réglé, injecter exactement 10  $\mu$ l de chacune des solutions témoin et essai.

20 - mesurer pour chacune des solutions, les aires des pics obtenus et leur temps de rétention. Le phloroglucide présente un pic ayant un temps de rétention égal  $T_R \approx 3,5$  min et le résorcinol un pic chromatographique à  $T_R \approx 6,3$  min.

Calcul :

Soient :

25  $A_1$  : la valeur de l'aire du pic d'une impureté obtenue pour la solution témoin ;

$A_2$  : la valeur de l'aire du pic d'une impureté obtenue pour la solution essai.

La teneur en % de phloroglucide sera donnée par l'expression :

30 
$$t = (A_1/A_2) \times 0,5$$

Expression du résultat :

La teneur en phloroglucinol contenue dans le phloroglucide ne doit pas être supérieure à 0,5%.

5 L'invention va maintenant être décrite plus en détail grâce aux exemples qui suivent. Ces exemples ont pour vocation d'illustrer le procédé de l'invention sans pour autant le limiter à ces simples modes de réalisations.

10 EXEMPLE 1 : Préparation du 1,3,5-triaminobenzène à partir du 1,3,5-trichlorobenzene et son hydrolyse en phloroglucinol.

15 Dans une cuve sous pression on place 5 g (27,5 mmol) de 1,3,5-trichlorobenzene on ajoute 70 ml d'ammoniaque à 28% et 800 mg d'iodure de cuivre. Le mélange est chauffé à 180°C et a une pression de 40 bar pendant 24h. Après refroidissement on ajoute 40 g de glace pilée et 79 ml d'acide chlorhydrique concentré puis le mélange est 20 chauffé à 120°C pendant 20h. Le contenu du ballon est filtré, Le filtrat est ensuite extrait avec 3x40 ml d'éther éthylique. La phase éthéré est ensuite séché puis évaporé, on obtient 1,4 g de phloroglucinol soit un rendement de 40%

25 EXEMPLE 2 : Préparation du 1,3,5-triaminobenzène à partir de la 3,5-dichloroaniline et son hydrolyse en phloroglucinol.

30 Dans une cuve sous pression on place 3 g (18,5 mmol) de la 3,5-dichloroaniline on ajoute 50 ml d'ammoniaque à 28% et 300 mg d'iodure de cuivre. Le mélange est chauffé à

180°C et a une pression de 40 bar pendant 24h. Après refroidissement on ajoute 30 g de glace pilée et une solution d'acide chlorhydrique concentré 37% jusqu'à pH=1, puis le mélange est chauffé à 120°C pendant 20h.

5 Le contenu du ballon est filtré, Le filtrat est ensuite extrait avec 3x40 ml d'éther éthylique séché puis évaporé. On obtient un rendement de phloroglucinol de l'ordre de 60%.

10 EXEMPLE 3 : Hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène en phloroglucinol et son extraction à l'éther éthylique.

2,2 g (18 mmol) du 1,3,5-triaminobenzène dans 150 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N sont 15 chauffés à 100°C pendant 18h. Après refroidissement à température ambiante, la solution est filtrée. La phase aqueuse est ensuite extraite avec 3x40 ml d'éther éthylique. Les phases éthérées sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis évaporées.

20 Le phloroglucinol obtenu est ensuite recristallisé dans 17 ml d'eau contenant 15 mg de charbon actif on obtient 1,5 g de phloroglucinol pur.

25 EXEMPLE 4 : Hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène en phloroglucinol et sa purification à l'éther éthylique.

30 5 g de 1,3,5-triaminobenzène dans 300 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N sont chauffés à 120°C pendant 15 heures. Après refroidissement, la solution est concentrée jusqu'à précipitation du phloroglucinol. Le précipité filtré est recristallisé dans 40 ml d'eau avec du charbon actif. Le produit obtenu est

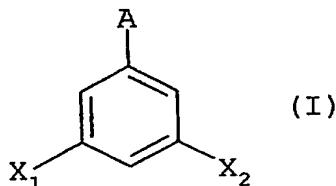
ensuite repris par un minimum d'éther éthylique et chauffé 15 min. avec du charbon actif. Après évaporation on obtient 2,9 g de produit pur.

5 EXEMPLE 5 : Préparation du 1,3,5-triaminobenzène à partir de la 3,5-dichloroaniline, hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène en phloroglucinol et purification.

Dans une cuve sous pression, on place 30 g  
10 (18,6 mmole) de 3,5-dichloroaniline et 1,8 g de cuivre dans 160 ml d'ammoniaque à 28%. L'ensemble est chauffé à 190°C et sous une pression de 40 bars pendant 24h. Le contenu de la cuve est versé dans 200 ml d'eau puis l'excès d'ammoniaque est éliminé. On ajoute alors 56 g  
15 d'acide chlorhydrique 10 N et on chauffe à 110°C pendant 20h. Après filtration, la solution est refroidie dans un bain de glace jusqu'à précipitation du phloroglucinol. Le précipité obtenu est ensuite recristallisé dans 400 ml  
20 d'un mélange eau-méthanol (95V-5V). Une deuxième recristallisation dans le même mélange permet d'obtenir 12,5 g de phloroglucinol pur.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de 1,3,5-triaminobenzène, caractérisé par le fait qu'il comprend une étape a) 5 d'amination d'un composé de formule (I) :



dans lequel :

A représente un atome d'halogène ou un groupe  $\text{NH}_2$ ,  $X_1$  et  $X_2$ , qui sont identiques ou différents, représentent chacun un atome d'halogène,

10 ladite étape d'amination étant conduite en présence d'ammoniaque et d'un catalyseur choisi dans le groupe constitué par les sels de cuivre, les oxydes cuivrique et cuivreux et leurs mélanges, à une température allant de 150°C à 250°C et à une pression supérieure à 35 bars.

15

2. Procédé selon la revendication 1 selon lequel A représente un atome de brome, un atome de chlore ou un groupe  $\text{NH}_2$ , de préférence un atome de chlore ou un groupe  $\text{NH}_2$  et plus préférentiellement un atome de chlore.

20

3. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2 selon lequel  $X_1$  et  $X_2$  sont identiques et représentent chacun un atome de chlore ou un atome de brome, de préférence un atome de chlore.

25

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 selon lequel le catalyseur est choisi dans le groupe

constitué par les halogénures de cuivre et les oxydes cuivrique et cuivreux, ledit catalyseur étant de préférence l'iodure de cuivre.

5 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
1 à 4 dans lequel l'ammoniaque possède une concentration comprise entre 20 et 30%, de préférence 28%.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
10 1 à 5 comprenant en outre les étapes de :

- b) hydrolyse du 1,3,5-triaminobenzène obtenu à l'issue de l'étape d'amination en présence d'acide chlorhydrique à une température supérieure à 90°C, de préférence comprise entre 100 et 120°C pendant 15 une durée de 6 à 24h pour obtenir un hydrolysat contenant du phloroglucinol,
- c) éventuellement filtration à température ambiante de l'hydrolysat obtenu à l'étape b),
- d) extraction du phloroglucinol de l'hydrolysat 20 obtenu à l'étape b) ou du filtrat obtenu à l'étape c) par de l'éther éthylique.

7. Procédé selon la revendication 6 dans lequel l'étape b) d'hydrolyse est conduite en présence d'acide chlorhydrique à une concentration comprise entre 20% et 25 40%, de préférence à une concentration de 37%.

8. Procédé selon la revendication 6 comprenant en outre l'étape de :

- 30 e1) recristallisation du phloroglucinol obtenu à l'étape c) ou à l'étape d) dans de l'eau contenant

du charbon actif pour obtenir un phloroglucinol de haute pureté.

9. Procédé selon la revendication 6 comprenant en 5 outre les étapes de :

- e2) concentration de l'hydrolysat obtenu à l'étape c) ou de la solution de phloroglucinol obtenue à l'étape d) jusqu'à précipitation du phloroglucinol,
- 10 f2) filtration du précipité obtenu à l'étape e2),
- g2) recristallisation du phloroglucinol obtenu à l'étape f2) dans de l'eau contenant du charbon actif,
- 15 h2) reprise du phloroglucinol recristallisé obtenu à l'étape g2) dans de l'éther éthylique contenant du charbon actif pour obtenir une solution de phloroglucinol,
- i2) évaporation de la solution de phloroglucinol obtenue à l'étape h2) pour obtenir un phloroglucinol de haute pureté.

10. Phloroglucinol caractérisé par le fait qu'il comprend, au total, moins de 0,5% en poids d'impuretés, de préférence moins de 0,2% en poids d'impuretés et plus 25 préférentiellement encore moins de 0,1% en poids d'impuretés sur le poids total de phloroglucinol.

11. Phloroglucinol caractérisé par le fait qu'il comprend moins de 0,1%, de préférence moins de 0,05% en 30 poids de 3,5-dichloroaniline, de phloroglucide et de résorcinol sur le poids total de phloroglucinol.

12. Utilisation d'un phloroglucinol selon l'une ou l'autre des revendications 10 et 11 obtenue par le procédé selon l'une des revendications 6 à 9, pour la préparation d'un médicament.

---

5

13. Utilisation d'un phloroglucinol selon la revendication 12 dans la préparation d'un médicament pour le traitement de troubles liés aux spasmes musculaires ou pour le traitement de la douleur chez un mammifère.

10

14. Utilisation d'un 1,3,5-triaminobenzène obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation de phloroglucinol.

15



## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

  
N° 11235\*02

## DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 / 1

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260299

Vos références pour ce dossier (facultatif)		VB/LV/CB - BFF020058	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0107177	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
PROCEDE DE PREPARATION DE 1,3,5-TRIAMINOBENZENE ET SON HYDROLYSE EN PHLOROGLUCINOL DE HAUTE PURETE.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
<p>SERANALIS 4, rue Gabriel Plançon 25000 BESANCON FRANCE</p>			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		ISMAILI	
Prénoms		Lhassane	
Adresse	Rue	29, rue Megevand	
	Code postal et ville	25000	BESANCON
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		REFOUVELET	
Prénoms		Bernard	
Adresse	Rue	8G, avenue Clemenceau	
	Code postal et ville	25000	BESANCON
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		XICLUNA	
Prénoms		Alain	
Adresse	Rue	2, rue du Manoir	
	Code postal et ville	39120	ANNOIRE
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		<p>Laurence VERCAEMER (CPI n° 00-0410)</p>	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**